·争 鸣·

绝经激素治疗与乳腺癌发病风险

徐 颖，林 燕，王常珺，孙 强

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科，北京 100730

通信作者：孙 强 电话：010-69152700，E-mail：sunqiang@163.com

【摘要】绝经激素治疗（menopausal hormone therapy，MHT）是以雌激素补充为核心的治疗，在有子宫的女性治疗中往往需联合雌激素和孕激素。妇科内分泌和乳腺外科专家就围绝经期 MHT 是否增加乳腺癌风险展开讨论并达成共识：MHT 可增加乳腺癌风险，应用时需全面评估风险与收益；MHT 存在用药窗口期、用药指征、禁忌证，应用前需告知患者相关风险并取得知情同意。对天然孕激素、替勃龙及单雌激素治疗是否增加乳腺癌发生风险等问题仍存在争议。

【关键词】绝经激素治疗；乳腺癌；风险
【中图分类号】R459.1；R737.9 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2018)04-0000-04
DOI：10.3969/j.issn.1674-9081.2018.04.000

Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Breast Carcinoma

XU Ying，LIN Yan，WANG Chang-jun，SUN Qing

Department of Breast Surgery，Peking Union Medical College Hospital，Chinese Academy of Medical Sciences & Pecking Union Medical College，Beijing 100730，China

Corresponding author：SUN Qiang Tel：010-69152700，E-mail：sunqiang@163.com

【**Abstract**】 Menopausal hormone therapy (MHT) is the medical treatment that mitigates menopausal symptoms with administration of supplementary sexual hormones. Estrogen and progesterone are often involved in MHT. Experts from The Department of Gynecologic Endocrine and Breast Surgery have paid special attention to the risk of breast carcinoma related to MHT and reached consensuses on the following issues：MHT increases the risk of breast carcinoma；decision should be made after a careful and comprehensive assessment of the risk of breast carcinoma and the potential benefit of MHT. Since the administration of MHT has a window period，a thorough discussion with patients is essential to fully inform the indication and contraindication of MHT，and an informed consent should be obtained. There are still controversies over the risk of breast carcinoma with natural progesterone，tibolone，and single estrogen.

【**Key words**】menopause hormone therapy；breast carcinoma；risk

Med J PUMCH，2018,9(4):0-00

从卵巢功能开始衰退至绝经后 1 年这一时期称为围绝经期，绝经意味着卵巢功能衰竭，绝经后的女性处于雌激素缺乏状态，进而导致骨关节肌肉疼痛、疲乏、失眠、潮热、出汗等症状以及心血管疾病、骨质疏松、脑血管疾病等。妇科内分泌医生认为围绝经期绝经激素治疗（menopausal hormone therapy，MHT）应以雌激素补充为核心，并应在有子宫的女性中添加孕激素，目的是保护子宫内膜。雌激素补充治疗从 20 世纪 40 年代起即进入人们视野，主要用于治疗更年期妇女在围绝经期出现的症状，同时可预防绝经相关的老

年退化性问题。

乳腺癌在全球女性癌症发病率中居首位，每年新增患者168万例，占女性年新增癌症患者的20%；其死亡率占女性癌症死亡率的第5位，每年新增52万例[1]。在中国，女性乳腺癌发病率高于其他癌症[2]。乳腺作为雌、孕激素的靶器官，月经初潮早、绝经晚、长雌激素暴露时间是公认的乳腺癌高危因素。中国女性乳腺癌发病特点与西方有所不同，发病高峰年龄为45~55岁，比西方女性提早10~20年[3]，故中国女性乳腺癌发病高峰与围绝经期部分重叠，MHT增加了此期雌激素或孕激素的暴露，是否亦会进一步增加乳腺癌的发病风险？

北京协和医院妇科内分泌和乳腺外科医生对上述问题进行了充分探讨，达成了一些共识，同时对部分问题仍存在争议。

1 单用雌激素治疗是否增加乳腺癌发病风险？

妇科内分泌医生：从缓解绝经相关症状来说，MHT是最有效的治疗措施之一。但这一治疗方法在历史上并非一直被认同。其经历了2次“大起大落”。这2次的“落”并非因为其疗效出现了问题，而是与风险有关。第1次与子宫内膜癌有关，因为当时的激素治疗仅是补充雌激素，并未补充孕激素；第2次即与乳腺癌有关，2002年WHI（Women's Health Initiative）研究认为其增加了乳腺癌与心血管疾病风险[4]，使MHT又一次进入低谷。WHI研究[4]是一项美国多中心随机对照研究（randomized controlled trial，RCT），研究对象为50~70岁围绝经期女性。该研究分为两部分，一部分是雌激素联合孕激素与安慰剂的对照研究，另一部分是单雌激素与安慰剂的对照研究。雌激素联合孕激素组和单雌激素组分别纳入围绝经期女性16 608名和10 739名，此研究在20世纪90年代启动，于2002年和2004年分别被提前叫停。后续随诊至2014年12月，由于基线年纪偏大，随诊18年中死亡人数已达7000多。MHT及安慰剂组的总体死亡率相仿，两组并无统计学差异[5]。单用雌激素对乳腺癌的影响方面，WHI研究的数据显示，随着随访时间延长，乳腺癌的风险呈降低趋势（*HR*=0.79，95% CI：0.67~0.97）[6]，根据WHI研究的最新随访结果，部分妇科内分泌医生认为单用雌激素进行MHT是相对安全的。

乳腺外科医生：对于单用雌激素进行MHT是否增加乳腺癌风险存在不同看法。多项研究包括WHI[4-6]、百万妇女研究[7-8]及10万以上入组人群的大型研究[9-11]中，除WHI研究显示单用雌激素治疗具有保护作用外，其他研究均显示单用雌激素治疗会增加乳腺癌发病风险，如百万妇女研究中，单雌激素治疗风险比为1.38（95% CI：1.32~1.44）[7-8]，Stahlberg等[9]的研究中风险比为1.95（95% CI：1.15~3.32），Nurse研究[10]中风险比为1.21（95% CI：1.07~1.36），Simin等[11]的研究中风险比为1.14（95% CI：1.08~1.22），而包含35项研究300多万人的Meta分析中风险比为1.04（95% CI：1.05~1.22）[12]。因此，不能仅凭一项被叫停的研究即判定雌激素的应用会降低乳腺癌发病，而这项研究被叫停的原因恰恰是因为乳腺癌的风险增加。何况，此后更多的研究提示了雌激素应用会增加乳腺癌发病风险。

2 雌激素联合孕激素治疗是否增加乳腺癌发病风险？

2.1 雌激素联合孕激素治疗增加乳腺癌发病风险

妇科内分泌医生：首先认同雌激素联合孕激素治疗的确增加乳腺癌发病风险。在WHI研究中，乳腺癌风险随着随访时间延长而增加，5年左右超过安慰剂组；随诊11.3年时的结果显示，雌激素联合孕激素治疗增加了乳腺癌的发生率（*HR*=1.28，95% CI：1.11~1.45）和全因死亡率（*HR*=1.96；95% CI：1.00~4.04）[5-6]。

乳腺外科医生：同样认同雌激素联合孕激素治疗增加了乳腺癌发病风险，至于是否选择更好的孕激素方案即可避免这种风险，目前尚无明确证据。在WHI研究中[4-6]，雌激素联合孕激素治疗5.6年时因其增加了乳腺癌发生风险（*HR*=1.28，95% CI：1.11~1.45）而被叫停，且干预结束后风险仍持续增加。该研究的另一篇分析显示，雌激素联合孕激素治疗组发生乳腺癌淋巴结阳性患者明显多于安慰剂组，乳腺癌全因死亡率亦显著高于安慰剂组（*HR*=1.96，95% CI：1.00~4.04，*P*=0.049）[16]。百万妇女研究中[7-8]，雌激素联合孕激素治疗风险比为1.96（95% CI：1.90~2.02），Stahlberg等[9]的研究中风险比为3.02（95% CI：1.80~5.05），Saxena等[10]的研究中风险比为1.59（95% CI：1.42~2.22），Simin等[11]的研究中风险比为1.04（95% CI：1.01~1.06），而Meta分析中风险比为1.72（95% CI：1.55~1.92）[12]。

故可确定，雌激素联合孕激素治疗增加了乳腺癌发病风险。

2.2 合适的孕激素是否不增加乳腺癌发病风险？

妇科内分泌医生：尽管认同雌激素联合孕激素治疗所导致的乳腺癌发病风险增加，但该研究应用的雌激素为结合雌激素，孕激素是安宫黄体酮（一种古老且价格低廉的合成孕激素）。而法国[13]和芬兰[14]用同样的雌激素配伍不同的孕激素研究乳腺癌的风险，配伍天然孕激素组并不增加乳腺癌的风险，但配伍除地炔孕酮外其他合成孕激素组均增加了乳腺癌风险。国际绝经协会在2016版指南中指出，微粒化孕酮（天然黄体酮）与地炔孕酮和雌激素联用可能比其他合成孕激素造成乳腺癌风险低[15]。故认为雌激素联合孕激素治疗增加乳腺癌风险与孕激素的选择有关。

乳腺外科医生：目前关于天然孕激素的研究数量及样本量均偏少，不足以证明天然孕激素不增加乳腺癌的发病风险。相反，法国E3-N研究2014年发表的结果显示，雌孕激素替代治疗在中位使用时间6.1年，中位随访时间11.2年时，雌激素+微粒化孕激素或雌激素+去氢孕酮组也发现乳腺癌发病风险增加（RR=1.31，（95% CI：1.15~1.48）[17]。

3 替勃龙是否增加乳腺癌发病风险？

妇科内分泌医生：替勃龙的成分为7-甲基异炔诺酮，在人体内共有3种代谢产物，并在不同组织表现出不同的作用。在骨、中枢、阴道中位具有温和的雌、孕激素作用，在乳腺组织中具有明显的孕激素及抗雌激素作用，在子宫内膜中则具有温和的雄激素及孕激素作用，在细胞及动物实验中显示替勃龙可抑制乳腺导管及腺泡发育。LIFT（The Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone）研究[18]显示，替勃龙降低了绝经后女性乳腺癌的发生率（HR=0.32，95% CI：0.13~0.18）。

乳腺外科医生：实际上，LIFT研究在研究之初即因替勃龙引起的卒中风险而被叫停，而在其他研究中，替勃龙的使用均显示显著增加乳腺癌风险。百万妇女研究[7-8]中，替勃龙治疗风险比为1.38（95% CI：1.25~1.52），Nurse研究[9]中风险比为4.27（95% CI：1.74~10.51），Simin等[11]的研究中风险比为1.36（95% CI：1.25~1.49），而Meta分析[12]中风险比为1.47（95% CI：1.20~1.75）。

4 小结

4.1 共识

在现有文献、数据复习和讨论的基础上，妇科内分泌和乳腺外科医生达成了如下一致共识：MHT可增加乳腺癌风险，但不应因其增加了乳腺癌风险即否定这一治疗方案，个体应用时需全面评估风险与收益；MHT存在用药窗口期、用药指征、禁忌证，应用前需告知患者相关风险，并取得知情同意。

MHT指征包括：（1）严重绝经相关症状：潮热出汗、抑郁焦虑等；（2）泌尿生殖道萎缩相关症状：阴道干涩、疼痛、排尿困难、性交痛、反复发作的阴道炎、反复泌尿系感染、夜尿、尿频和尿急；（3）有骨质疏松症的危险因素（低骨量）及绝经后骨质疏松症。有上述症状的女性需经过妇科内分泌专科医师进行全面评估，除外MHT禁忌证，与乳腺相关的禁忌证包括已知或怀疑患有乳腺癌。有高催乳素血症、乳腺良性疾病、乳腺癌家族史者需慎用。

MHT窗口期：刚绝经或绝经未满10年（60岁以前），应用MHT的患者需每年进行体检，是否继续应用取决于是否有适应症、禁忌证及患者是否愿意继续使用。

4.2 争议

妇科内分泌医生认为天然孕激素并不增加乳腺癌发病风险，对此，乳腺外科医生认为目前证据尚不足以证明天然孕激素的安全性。对于替勃龙及单雌激素治疗是否增加乳腺癌的发生风险亦存在一定争议，尚需更多临床研究加以证明。

4.3 结语

MHT作为一种替代治疗，并不适用于围绝经期症状不严重、但希望留住青春或保持精力充沛的人群。应用MHT必须有明确指征、无禁忌证，且获得患者知情同意，应用时应注意加强乳腺监测，建议由乳腺外科医生密切随诊观察。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
[3] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15: e279-e289.

[4] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 288: 321-333.

[5] Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials [J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 296-305.

[6] JoAnn E, Manson PH, Rowan T, et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the intervention and Post-stopping Phases [J]. JAMA, 2013, 301: 1353-1368.

[7] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study [J]. Lancet, 2003, 362: 419-427.

[8] Reeves GK, Beral V, Green J, et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis [J]. Lancet Oncology, 2006, 7: 910-918.

[9] Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy [J]. BJC, 2004, 91: 644-650.

[10] Saxena T, Lee E, Henderson KD, et al. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19: 2366-2378.

[11] Simin J, Tamimi R, Lagergren J, et al. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? [J]. Eur J Cancer, 2017, 84: 60-68.

[12] Wang K, Li F, Chen L, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. Oncotarget, 2017, 8: 81109-81124.

[13] Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort [J]. Int J Cancer, 2005, 114: 448-454.

[14] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy [J]. Obstet Gynecol, 2009, 113: 65-73.

[15] Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy [J]. Climacteric, 2016, 19: 106-150.

[16] LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2011, 305: 1305-1314.

[17] Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145: 535-543.

[18] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women [J]. NEJM, 2008, 359: 697-708.

[19] Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States [J]. JAMA Oncol, 2016, 2: 1295-1302.

（收稿日期：2018-03-28）